

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

FARB ★ B05 86-107513/17 ★ DE 3437-917-A
Hyp tensiv compsns. contg. di:peptide ACE inhibitors - plus 1,4-
di:hydro-pyridine derivs.

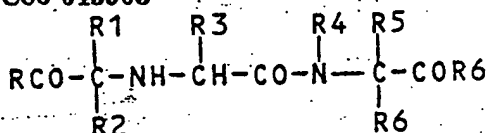
BAYER AG 17.10.84-DE-437917

(B03) (17.04.86) A61k-31/44 A61k-37/64

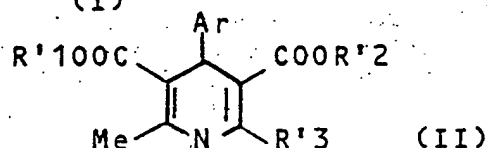
17.10.84 as 437917 (367AH)

Combinations of dipeptide derivs. of formula (I) and its pharmaceutically acceptable salts with 1,4-dihydropyridine derivs. of formula (II) are claimed: R and R6 = OH, alkoxy, alkenyloxy, dialkylaminoalkoxy, acylaminoalkoxy, acyloxyalkoxy, aryloxy, aralkoxy, NH2, alkylamino, dialkylamino, aryl-alkylamino or NH2OH, where aryloxy and aralkoxy are opt. substd. by Me, halogen or OMe; R1 = (a) H, (b) 1-20C alkyl, including cyclic and unsatd. alkyl, (c) alkyl substd. by halogen, OH, alkoxy, aryloxy, NH2, alkylamino, dialkylamino, acylamino, arylamino, guanidino, imidazolyl, indolyl, SH, alkylthio, arylthio, COOH, CONH2 or alkoxycarbonyl, (d) phenyl opt. substd. by alkyl, alkoxy or halo. (25pp Dwg.No.0/0)

C88-045905



(I)



(II)

6/6 WPIL - (C) Derwent

AN - 1986-107513 [17]

TI - Hypotensive compsns. contg. di:peptide ACE inhibitors - plus
1,4-di:hydro-pyridine derivs.

PA - (FARB) BAYER AG

PN - DE3437917 A 19860417 DW1986-17 25p *

- EP-180785 A 19860514 DW1986-20 Ger

AP: 1985EP-0112661 19851007

DSR: AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

- AU8548400 A 19860424 DW1986-24

- JP61097228 A 19860515 DW1986-26

AP: 1985JP-0228994 19851016

- ZA8507932 A 19860417 DW1986-28

AP: 1985ZA-0007932 19851016

- DK8504735 A 19860418 DW1986-29

- PT--81308 A 19861105 DW1986-50

- HUT040331 T 19861228 DW1987-04

- DD-239525 A 19861001 DW1987-05

- ES8703089 A 19870416 DW1987-19

AP: 1985ES-0547931 19851016

- US4703038 A 19871027 DW1987-45

AP: 1985US-0785182 19851007

- CA1251733 A 19890328 DW1989-17

- EP-180785 B 19890719 DW1989-29 Eng

DSR: AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

- DE3571550 G 19890824 DW1989-35

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3437917 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 34 37 917.7
㉑ Anmeldetag: 17. 10. 84
㉒ Offenlegungstag: 17. 4. 86

㉓ Int. Cl. 4:
A61 K 37/64
A 61 K 37/02
A 61 K 31/44

Verfahrensgemäß

DE 3437917 A1

㉔ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

㉕ Erfinder:
Garthoff, Bernward, Dr., 4010 Hilden, DE; Kazda,
Stanislav, Dr.; Knorr, Andreas, Dr., 5600 Wuppertal,
DE

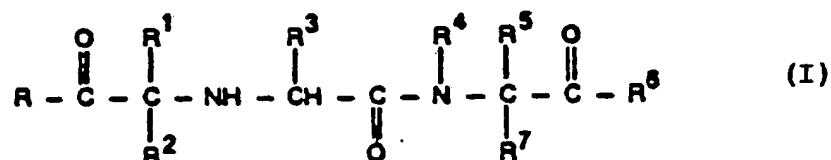
㉖ Kombination von Dihydropyridinen mit ACE-Hemmern sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination von Dihydropyridinverbindungen mit Verbindungen, die die Bildung von Enzymen hemmen, welche die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II steuern, sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

DE 3437917 A1

Patentansprüche

1. Kombination von Verbindungen der Formel I



worin

- 5 R und R⁶ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrigalkenoxy, Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy, Acylamino-niedrigalkoxy, Acyloxy-niedrigalkoxy, Aryloxy, Ar-niedrigalkyloxy, substituiertes Aryloxy oder substituiertes
- 10 Ar-niedrigalkoxy, worin der Substituent Methyl, Halogen oder Methoxy ist; Amino, Niedrigalkylamino, Di-niedrigalkylamino, Aryl-niedrigalkylamino oder Hydroxyamino sind,
- 15 R¹ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, das verzweigte cyclische und ungesättigte Alkylgruppen umfaßt, substituiertes Niedrigalkyl, worin der Substituent Halogen, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Aryloxy, Amino, Niedrigalkylamino, Di-niedrigalkylamino, Acylamino, Arylamino, Guanidino, Imidazolyl, Indolyl, Mercapto, Niedrigalkylthio, Arylthio, Carboxy, Carboxamido, Carbo-
- 20 niedrigalkoxy ist,

5 Phenyl, substituiertes Phenyl, worin der Substi-
 tuent Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy oder Halogen
 ist, Ar-niedrigalkyl oder Heteroar-niedrigalkyl,
 Ar-niedrigalkenyl oder Heteroar-niedrigalkenyl,
 substituiertes Ar-niedrigalkyl, substituiertes
 Heteroar-niedrigalkyl, substituiertes Ar-niedrig-
 alkenyl oder substituiertes Heteroar-niedrigal-
 10 kenyl, worin der Substituent Halogen oder Diha-
 logen, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy,
 Amino, Aminomethyl, Acylamino, Di-niedrigalkyl-
 amino, Niedrigalkylamino, Carboxyl, Halogen-
 niedrigalkyl, Cyano oder Sulfonamido ist; Ar-
 niedrigalkyl oder Heteroar-niedrigalkyl, das
 am Alkylteil durch Amino oder Acylamino sub-
 15 stituiert ist, bedeutet,

R^2 und R^7 Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten,

R^3 Wasserstoff, Niedrigalkyl, Phenyl-niedrigalkyl,
 Aminomethylphenyl-niedrigalkyl, Hydroxyphenyl-
 niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl, Acylamino-
 20 niedrigalkyl, Amino-niedrigalkyl, Dimethylamino-
 niedrigalkyl, Halogen-niedrigalkyl, Guanidino-
 niedrigalkyl, Imidazolyl-niedrigalkyl, Indolyl-
 niedrigalkyl, Mercapto-niedrigalkyl und Niedrig-
 alkylthio-niedrigalkyl ist,

25 R^4 Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist,

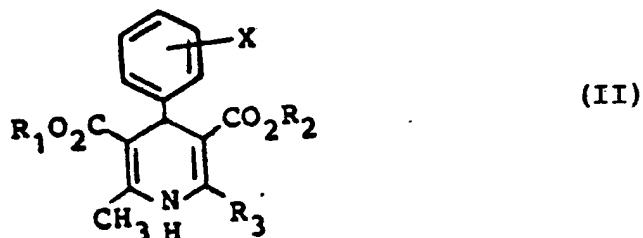
R^5 Wasserstoff, Niedrigalkyl, Phenyl, Phenyl-nie-
 drigalkyl, Hydroxyphenyl-niedrigalkyl, Hydroxy-

niedrigalkyl, Amino-niedrigalkyl, Guanidino-niedrigalkyl, Imidazolyl-niedrigalkyl, Indolyl-niedrigalkyl, Mercapto-niedrigalkyl oder Niedrigalkylthio-niedrigalkyl ist,

- 5 R^4 und R^5 miteinander unter Bildung einer Alkylenbrücke mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, einer Alkylenbrücke mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen und einem Schwefelatom, einer Alkylenbrücke mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, die eine Doppelbindung
10 oder eine Alkylenbrücke wie oben enthält, substituiert durch Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrigalkyl oder Di-niedrigalkyl, verbunden sein können, und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon,

mit

- 15 Dihydropyridinverbindungen der Formel II



in der

- R_1 C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch
 C_1-C_3 -Alkoxy,
20 R_2 C_1-C_{10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch
 C_1-C_3 -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluorethyl,
N-Methyl-N-benzylamino

R_3 C_1-C_4 -Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und

X 2- bzw. 3-Nitro, 2-Chlor, 2,3-Dichlor, 2,3-Ring-
glied bestehend aus $=N-O-N=$,

bedeuten.

- 5 2. Kombination gemäß Anspruch 1, in dem die Definitionen der Formel I folgende Bedeutungen aufweisen:

10 R Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrigalkenoxy, Ar-
niedrigalkyloxy, Di-niedrigalkylamino-niedrig-
alkoxy, Acylamino-niedrigalkoxy oder Acyloxy-
niedrigalkoxy

R^6 Hydroxy oder Amino

15 R^1 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, substitu-
iertes Niedrigalkyl, worin die Alkylgruppe 1
bis 4 Kohlenstoffatome hat und der Substituent
Amino, Arylthio, Aryloxy oder Arylamino ist,
Aralkyl oder Heteroaralkyl, worin der Alkyl-
abschnitt 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat; substi-
tuiertes Aralkyl oder Heteroaralkyl, worin die
Alkylgruppen 1 bis 3 Kohlenstoffatome haben und
20 worin der Substituent bzw. die Substituenten
Halogen, Dihalogen, Amino, Aminoalkyl, Hydroxy,
Niedrigalkoxy oder Niedrigalkyl ist bzw. sind,

R^2 und R^7 Wasserstoff

R^3 Niedrigalkyl oder Amino-niedrigalkyl,

R^4 und R^5 über die Kohlenstoff- und Stickstoffatome,
an die sie gebunden sind, zu einem Ring der Formel

5



verbunden sein können, worin CH_2 , S oder $CHOCH_3$ ist,

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

- 10 3. Kombination gemäß Anspruch 1, in dem die Definitionen der Formel I folgende Bedeutungen aufweisen:

R Hydroxy oder Niedrigalkoxy

R^6 Hydroxy,

R^2 und R^7 Wasserstoff,

15 R^3 Methyl oder Amino-niedrigalkyl,

R^4 und R^5 über das Kohlenstoff- und Stickstoffatom unter Bildung von Prolin, 4-Thiaprolin oder 4-Methoxyprolin verbunden sind,

5 R^1 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, substituiertes Niedrigalkyl, worin die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat und der Substituent Amino, Arylthio, Aryloxy ist, Arylalkyl oder Heteroaralkyl, worin der Alkylabschnitt 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, substituiertes Aralkyl oder substituiertes Heteroaralkyl, worin die Alkylgruppen 1 bis 3 Kohlenstoffatome haben und worin der Substituent bzw. die Substituenten Halogen, Dihalogen, Amino, Aminoalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy oder Niedrigalkyl ist bzw. sind,

10

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

4. Kombination gemäß Anspruch 1, in dem folgende Verbindungen als Verbindungen der Formel I eingesetzt sind:

15

N-(1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin oder dessen Maleatsalz oder N- α -(1-(S)-Carboxy-3-phenylpropyl)-L-lysil-L-prolin.

5. Kombination gemäß Anspruch 1, in dem die Verbindungen der Formel II folgende Bedeutungen aufweisen:

20

X 2-Nitro, 3-Nitro, 2-Chlor, 2,3-Dichlor,
2,3 =N-O-N=

R_1 Methyl, Ethyl, Propyl und Propyloxiethyl

R₂ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl und Propyloxiethyl, Methoxyethyl, Decyl, Trifluormethylmethyl, N-Methyl, N-benzylethylaminyl

R₃ Methyl, Hydroximethyl, Cyano.

- 5 6. Kombination gemäß Anspruch 1 mit folgenden Verbindungen gemäß Formel II:

Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Filodipin.

- 10 7. Kombination gemäß Ansprüchen 1-6, enthaltend 1 Gewichtsteil der Verbindungen gemäß Formel I und 1-10 Gewichtsteile eines Dihydropyridins der Formel II.

8. Kombination gemäß Ansprüchen 1-6, enthaltend 1 Gewichtsteil der Verbindungen gemäß Formel I und 1-3 Gewichtsteile eines Dihydropyridins der Formel II.

- 15 9. Kombination gemäß Ansprüchen 1-6, enthaltend 1 Gewichtsteil der Verbindungen gemäß Formel I und 3 Gewichtsteile eines Dihydropyridins der Formel II.

10. Kombination gemäß Ansprüchen 1-6 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

- 20 11. Kombination gemäß Ansprüchen 1-6 zur Bekämpfung von Bluthochdruck.

12. Verwendung der Kombination gemäß Ansprüchen 1-6 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

13. Verwendung der Kombination gemäß Ansprüchen 1-6
zur Bekämpfung von Bluthochdruck.
14. Arzneimittel enthaltend eine Kombination gemäß
Ansprüchen 1-9.
- 5 15. Verfahren zur Herstellung des Arzneimittels gemäß
Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die
Verbindungen gemäß Formeln I und II des Anspruchs 1
in inerten Lösungsmitteln auflöst und nach Ab-
dampfen des Lösungsmittels die erhaltene Kombina-
10 tion gegebenenfalls mit Hilfstoffen vermischt.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Konzernverwaltung RP
Patentabteilung

5090 Leverkusen, Bayerwerk

E/Em-c

19 Okt 1961

Kombination von Dihydropyridinen mit ACE-Hemmern sowie
ihre Verwendung in Arzneimitteln

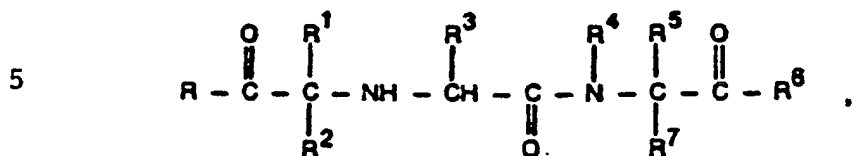
Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination von Dihydropyridinverbindungen mit Verbindungen, die die Bildung von Enzymen hemmen, welche die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II steuern, sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere in blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

Verbindungen, die die Bildung von Enzymen hemmen, die Angiotensin I in Angiotensin II umwandeln, werden als ACE-Hemmer bezeichnet (Angiotensin converting enzyme). Diese Verbindungen sind als blutdrucksenkendes Mittel bekannt, da sie den Blutdruck dann senken, wenn der Bluthochdruck auf Angiotensin II zurückgeführt werden kann.

ACE-hemmende Verbindungen müssen bei ihrer therapeutischen Anwendung bei einer Vielzahl hypertensiver Patienten in relativ hohen Dosierungen eingesetzt werden, was zur Be-

einträchtigung der Patienten durch Nebenwirkungen führen kann.

Als ACE-hemmende Verbindungen seien diejenigen folgender Formel genannt



worin

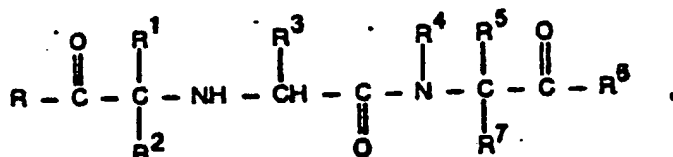
- R und R⁶ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrigalkenoxy, Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy, Acylamino-niedrigalkoxy, Acyloxy-niedrigalkoxy, Aryloxy, Ar-niedrigalkyloxy, substituiertes Aryloxy oder substituiertes Ar-niedrigalkoxy, worin der Substituent Methyl, Halogen oder Methoxy ist, Amino, Niedrigalkylamino, Di-niedrigalkylamino, Aryl-niedrigalkylamino oder Hydroxyamino sind,
- 15 R¹ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, das verzweigte cyclische und ungesättigte Alkylgruppen umfaßt, substituiertes Niedrigalkyl, worin der Substituent Halogen, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Aryloxy, Amino, Niedrigalkylamino, Di-niedrigalkylamino, Acylamino, Arylamino, Guanidino, Imidazolyl, Indolyl, Mercapto, Niedrigalkylthio, Arylthio, Carboxy, Carboxamido, Carbo-niedrigalkoxy ist,
- 20

- Phenyl, substituiertes Phenyl, worin der Substituent Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy oder Halogen ist, Ar-niedrigalkyl oder Heteroar-niedrigalkyl, Ar-niedrigalkenyl oder Heteroar-niedrigalkenyl, substituiertes Ar-niedrigalkyl, substituiertes Heteroar-niedrigalkyl, substituiertes Ar-niedrigalkenyl oder substituiertes Heteroar-niedrigalkenyl, worin der Substituent Halogen oder Dihalogen, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Amino, Aminomethyl, Acylamino, Diniedrigalkylamino, Niedrigalkylamino, Carboxyl, Halogen-niedrigalkyl, Cyano oder Sulfonamido ist; Ar-niedrigalkyl oder Heteroar-niedrigalkyl, das am Alkylteil durch Amino oder Acylamino substituiert ist, bedeutet,
- 5
- 10
- 15 R^2 und R^7 Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten,
- R^3 Wasserstoff, Niedrigalkyl, Phenyl-niedrigalkyl, Aminomethylphenyl-niedrigalkyl, Hydroxyphenyl-niedrigalkyl, Hydroxy-niedrigalkyl, Acylamino-niedrigalkyl, Amino-niedrigalkyl, Dimethylaminoniedrigalkyl, Halogen-niedrigalkyl, Guanidino-niedrigalkyl, Imidazolyl-niedrigalkyl, Indolyl-niedrigalkyl, Mercapto-niedrigalkyl und Niedrigalkylthio-niedrigalkyl ist,
- 20
- R^4 Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist,
- R^5 Wasserstoff, Niedrigalkyl, Phenyl, Phenyl-niedrigalkyl, Hydroxyphenyl-niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Amino-niedrigalkyl, Guanidino-niedrigalkyl, Imidazolyl-niedrigalkyl, Indolyl-niedrigalkyl, Mercaptoniedrigalkyl oder Niedrigalkylthio-niedrigalkyl ist,
- 25

- 5 R^4 und R^5 miteinander unter Bildung einer Alkylenbrücke mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, einer Alkylenbrücke mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen und einem Schwefelatom, einer Alkylenbrücke mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, die eine Doppelbindung oder eine Alkylenbrücke wie oben enthält, substituiert durch Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrigalkyl oder Di-niedrigalkyl, verbunden sein können,

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

- 10 Bevorzugt seien Verbindungen der Formel



genannt, worin

- 15 R Hydroxy, Niedrigalkoxy, Niedrigalkenoxy, Ar-niedrigalkyloxy, Di-niedrigalkylamino-niedrigalkoxy, Acylamino-niedrigalkoxy oder Acyloxy-niedrigalkoxy ist,
- R^6 Hydroxy oder Amino ist,
- 20 R^1 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, substituiertes Niedrigalkyl, worin die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat und der Substituent Amino, Arylthio,

5 Aryloxy oder Arylamino ist, Aralkyl oder Hetero-
aralkyl, worin der Alkylabschnitt 1 bis 3 Kohlen-
stoffatome hat; substituiertes Aralkyl oder Hetero-
aralkyl, worin die Alkylgruppen 1 bis 3 Kohlen-
stoffatome haben und worin der Substituent bzw. die
Substituenten Halogen, Dihalogen, Amino, Aminoalkyl,
Hydroxy, Niedrigalkoxy oder Niedrigalkyl ist bzw.
sind, darstellt,

R^2 und R^7 Wasserstoff sind,

10 R^3 Niedrigalkyl oder Amino-niedrigalkyl ist,

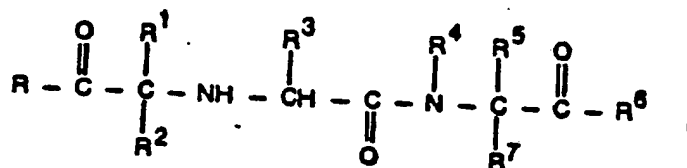
R^4 und R^5 über die Kohlenstoff- und Stickstoffatome, an
die sie gebunden sind, zu einem Ring der Formel



verbunden sein können, worin CH_2 , S oder CHOCH_3 ist,

15 und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Besonders bevorzugt seien Verbindungen der Formel



genannt, worin

R Hydroxy oder Niedrigalkoxy ist,

R⁶ Hydroxy ist,

R² und R⁷ Wasserstoff sind,

5 R³ Methyl oder Amino-niedrigalkyl ist,

R⁴ und R⁵ über das Kohlenstoff- und Stickstoffatom unter Bildung von Prolin, 4-Thiaprolin oder 4-Methoxyprolin verbunden sind,

10 R¹ Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, substituiertes Niedrigalkyl, worin die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat und der Substituent Amino, Arylthio, Aryloxy ist, Arylalkyl oder Heteroaralkyl, worin der Alkylabschnitt 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, substituiertes Aralkyl oder substituiertes Heteroaralkyl,
15 worin die Alkylgruppen 1 bis 3 Kohlenstoffatome haben und worin der Substituent bzw. die Substituenten Halogen, Dihalogen, Amino, Aminoalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy oder Niedrigalkyl ist bzw. sind, bedeutet,

20 und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

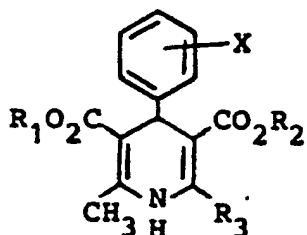
Insbesondere seien genannt:

N-(1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-prolin oder dessen Maleatsalz (generic: Enalapril) oder N- α -(1-(S)-Carboxy-3-phenylpropyl)-L-lysyl-L-prolin (generic: Lisinopril).

Die Herstellung dieser Verbindungen ist in der Europäischen Offenlegungsschrift 12 401 beschrieben.

Dihydropyridine sind als blutdrucksenkende Verbindungen bekannt, wobei diese Wirkung durch Hemmung des Calcium-
5 einstroms in die glatte Muskelzelle des Blutgefäßes eintritt.

Als Dihydropyridine werden bevorzugt solche Verbindungen der Formel



bezeichnet, in der

- 10 R_1 C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3 -Alkoxy,
- R_2 C_1-C_{10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3 -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluorethyl, N-Methyl-N-benzylamino,
- 15 R_3 C_1-C_4 -Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und
- X 2- bzw. 3-Nitro, 2-Chlor, 2,3-Dichlor, 2,3-Ringglied bestehend aus =N-O-N=,

bedeuten.

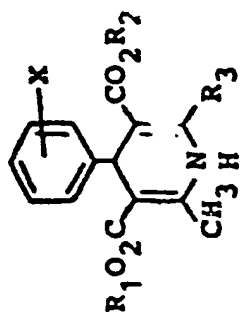
3437917

- 8 -
16

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der folgenden
Tabelle:

Le A 23 146

Tabelle



Nr.	X	R ¹	R ²	R ³	Generic
1	2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Nifedipin
2	3-NO ₂	nProCH ₂ CH ₂	nProCH ₂ CH ₂	CH ₃	Niludipin
3	3-NO ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Nitrendipin
4	2-NO ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	Nisoldipin
5	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	CH ₃	Nimodipin
6	3-NO ₂	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁ (n)	CH ₃	
7	2-Cl	CH ₃	CH ₂ -CF ₃	CH ₃	
8	2-Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ -CF ₃	CH ₃	
9	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	n-Pro-CH ₂ CH ₂	CH ₃	
10	3-NO ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	CH ₃	Nicardipin
11	2,3-Cl ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Felodipin
12	2,3=N-O-N=	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
13	2,3=N-O-N=	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
14	3-NO ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ OH	
15	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN	

n-Pr = n-Propyl

Insbesondere seien genannt: Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Felodipin.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Feststellung, daß durch Kombination mit Dihydropyridinen eine überraschende Wirkungsverstärkung der ACE-Hemmer eintritt
5 und somit eine Verringerung der Dosis ermöglicht wird.

Bezogen auf 1 Gewichtsteil eines ACE-Hemmers können 1-10 Gewichtsteile, bevorzugt 1-3 Gewichtsteile, insbesondere 3 Gewichtsteile des Dihydropyridins eingesetzt werden.

10 Die Kombination kann hergestellt werden, indem man die Einzelkomponenten in diese auflösenden inerten Lösungsmittel auflöst und nach Abdampfen des Lösungsmittels die Kombination in üblicher Weise mit Hilfsstoffen vermischt.

15 Als inerte Lösungsmittel seien beispielhaft Alkohole wie Ethanol oder Glykole wie Polyethylenglykol genannt.

Wie bereits erwähnt, kann die erfindungsgemäße Kombination zur Bekämpfung von Erkrankungen, besonders von Kreislaufkrankungen, insbesondere zur Erniedrigung des
20 Blutdruckes verwendet werden.

Die Wirkstoffkombination kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die Kombination der therapeutisch wirksamen Verbindungen jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Diese Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesam-Öl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Gly-

cerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker),
5 Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfit-
10 ablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können
15 Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin
20 können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe
25 außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die antihypertensive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kombination sei am Beispiel der Kombination Enalapril und Nitrendipin aufgezeigt:

Die Wirksamkeit nach oraler Gabe wurde bestimmt an
5 wachen Ratten, bei denen durch Unterbindung der Haupt-
schlagader zwischen den beiden Nierenarterien ein Blut-
hochdruck erzeugt worden war. Zur Erfassung des Blut-
druckes über 24 Stunden wurde die spezielle Versuchs-
anordnung nach Garthoff und Towart (J. Pharmacol Methods
10 5, 275-278, 1981) angewandt.

Orale Gabe von Nitrendipin führt zu dosenabhängiger, aber
nur zeitlich begrenzter Blutdrucksenkung. Enalapril ver-
ursacht zwar bei diesen Ratten eine anhaltende Blut-
drucksenkung, aber durch gleichzeitige Gabe einer
15 geringen Dosis Nitrendipin läßt sich die Wirkung wesent-
lich verstärken (s. Tabelle). Andererseits verlängert
die zusätzliche Gabe von Enalapril zu Nitrendipin die
Blutdrucksenkung über 9 Stunden nach Gabe hinaus. Dies
läßt zu, daß bei verbesserter und verlängerter Wirkung
20 die Einzelkomponenten verringert werden beziehungsweise
die Einzeldosen halbiert werden können (siehe Tabelle).

Somit ist es vorteilhaft, die beim Menschen üblichen
Dosierungen (i.e. 2,5-40 mg Enalapril/die bzw. 10-60 mg
Nitrendipin/die) in der Kombination begrenzen zu können.
25 Vorzugsweise werden bei oraler Applikation die beiden
Stoffe in einer Kombination von 2,5-15 mg (Enalapril),
bzw. 10-20 mg (Nitrendipin) pro die verabreicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund des individuellen Verhaltens gegenüber der Kombination bzw. der Art der Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Tabelle 1: Blutdruckwerte (systolisch obere Hälfte, diastolisch untere Hälfte) in mm Hg vor und nach oraler Gabe des Angiotensin-converting enzyme-Inhibitors Enalapril oder des Calciumantagonisten Nitrendipin sowie der Kombination beider Stoffe.

n = Anzahl der Versuche, angegeben sind die Mittelwerte mit Streuung (SEM)

		Minuten nach Applikation										
		n	0	12	24	36	48	60	2 h	4 h	6 h	9 h
Enalapril, 1 mg/kg p.o.	10		198+6	195+6	170+7	165+8	164+5	158+4	167+7	173+9	175+8	194+11
Nitrendipin 3,15 mg/kg p.o.	6		212+8	146+14	144+8	138+7	142+7	146+6	174+8	201+9	208+10	227+7
Kombination von Enalapril (1 mg/ kg p.o.) und Ni- trendipin (3,15 mg/kg p.o.)	10		202+3	163+6	138+6	132+4	134+5	138+5	152+5	168+4	175+4	185+8
Kombination von Enalapril (0,5 mg/kg p.o.) und Nitrendipin (1,6 mg/kg p.o.)	9		221+8	162+9	142+9	146+10	149+11	150+10	165+4	180+7	184+4	192+12

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Enalapril 1 mg/kg p.o.	10	133+3	133+3	118+6	111+6	113+5	105+5	111+7	112+6	111+6	121+6
Nitrendipin 3,15 mg/kg p.o.	6	142+2	110+7	87+6	88+5	92+4	97+5	118+6	134+6	137+4	146+4
Kombination von Enalapril (1 mg/ kg p.o.) und Ni- trendipin (3,15 mg/kg p.o.)	10	141+3	121+4	95+5	87+3	92+4	94+5	104+5	117+7	116+7	123+5
Kombination von Enalapril (0,5 mg/kg p.o.) und Nitrendipin (1,6) mg/kg p.o.)	9	138+7	107+4	89+4	92+4	92+4	95+4	108+5	115+7	118+7	120+10